

D10

AB

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-238060

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)10月4日

C 07 D 215/12
215/18
215/26
215/328413-4C
8413-4C
8413-4C
8413-4C

// A 61 K 31/47

ADZ

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 キノリン誘導体

⑯ 特 願 昭62-73297

⑰ 出 願 昭62(1987)3月26日

⑱ 発 明 者 濱 田 喜 樹 愛知県愛知郡東郷町和合ヶ丘3-5-5
 ⑲ 発 明 者 宇 野 潤 東京都中野区中央3-34-1-408
 ⑳ 発 明 者 元 山 忠 行 大阪府大阪市大淀区中津1丁目6番24号 マルホ株式会社内
 ㉑ 発 明 者 高 木 幸 一 大阪府大阪市大淀区中津1丁目6番24号 マルホ株式会社内
 ㉒ 発 明 者 中 村 宗 彦 大阪府大阪市大淀区中津1丁目6番24号 マルホ株式会社内
 ㉓ 出 願 人 マルホ株式会社 大阪府大阪市大淀区中津1丁目6番24号
 ㉔ 代 理 人 弁理士 西教 圭一郎 外1名

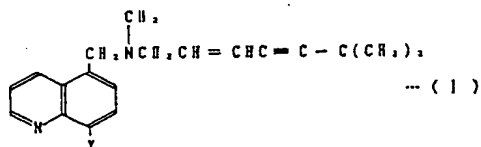
明 細 書

1. 発明の名称

キノリン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式が式1で表される化合物またはその酸付加塩のいずれかであることを特徴とするキノリン誘導体。



(式1中のXは水素原子、あるいはノチル基、クロル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアセトキシ基を表す。)

(2) 式1において側鎖の2重結合部分の立体配置がトランス形の化合物、またはその酸付加塩のいずれかであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のキノリン誘導体。

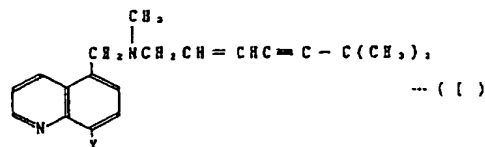
(3) 式1において側鎖の2重結合部分の立体配置

がシス形の化合物、またはその酸付加塩のいずれかであることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載のキノリン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、たとえば抗真菌剤などに用いられ、一般式が式1で表される化合物またはその酸付加塩のいずれかであるキノリン誘導体に関する。



(式中、Xは水素原子、あるいはノチル基、クロル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアセトキシ基を表す。)

従来技術

従来、全身投与用の深在性真菌症治療剤としては、アンホテリシンBおよびフルシトシンが用いられている。しかし前者は腎毒性または肝毒性な

特開昭63-238060(2)

どの副作用が強く、一方、後者はアンホテリシンBのような毒性は弱い反面、きわめて耐性が発現し易いという問題点がある。そのため、経口投与等の全身投与の可能な副作用の少ない深在性真菌症治療剤が医療上、望まれていた。

発明が解決しようとする問題点

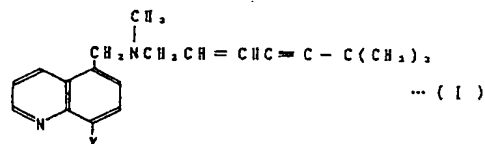
本発明の目的は、上述の問題点を解決し、全身投与用の新薬な深在性真菌症治療剤としての有意な薬効を有し、副作用の少ないキノリン誘導体を提供することである。

本件発明者らは、上記の条件を満足する抗真菌剤の発見を目的とし、研究を続けた結果、上記式Iで示される化合物を見出した。これら化合物は、一般式においては公開特許公報昭56-32440号で知られている化合物に包含されるが、上記公開公報には本発明に拘るキノリン誘導体は具体的に開示されておらず、その製造方法、物性および生物活性については全く記載されていない。

問題点を解決するための手段

本発明にかかるキノリン誘導体は、前記のよう

に一般式が式Iで示される化合物またはその酸付加塩のいずれかであることを特徴とする。



(式中、Xは水素原子、あるいはノチル基、クロル基、ヒドロキシ基、ニトロ基、またはアセトキシ基を表す。)

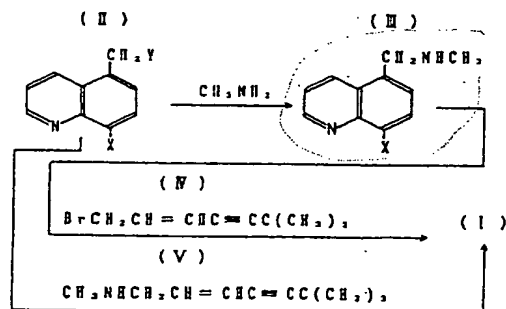
本発明の式Iの化合物の酸付加塩としては、従来、当該分野で知られている薬学的に許容されている塩類が挙げられる。具体的には、無機酸たとえば塩酸、硝酸、硫酸、リン酸などの塩、および有機酸たとえば酢酸、マレイン酸などとの塩を挙げることができる。

これらの酸付加塩、特に無機酸との付加塩は、全て水に非常に溶けやすく、この物性は水を溶解剤とする製剤の製造上優れた利点となる。

また、本発明の化合物には、式Iの側鎖の二重

結合部分の立体配置がトランス形およびシス形の異性体が存在するが、本発明はいずれの形の化合物も包含する。

次に本発明の化合物の製造法について記載する。

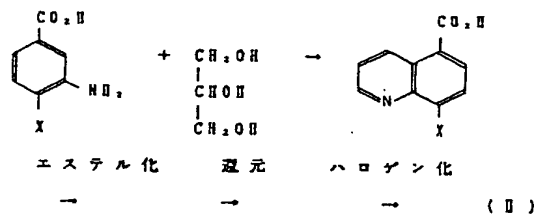


(式中、Yは塩素または臭素を意味する)。

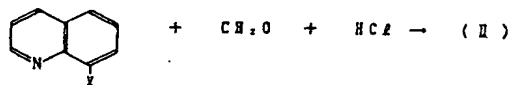
すなわち、本発明の化合物は、上式に示した如く、公知のアルキルハライドと1級または2級アミンとの反応を利用して、常法により得ることができる。

また、出発原料(II)は、常法により下式の如くスクラウプ(Skraup)反応を利用して、5-キノ

リンカルボン酸誘導体を合成した後、エステル化し、次いで還元により、5-キノリンノタノール誘導体としてからハロゲン化し、該出発原料(II)に導くことができる。



また、出発原料(II)は、次式の如く、常法により、キノリン誘導体を塩酸とホルムアルデヒドとによつてハロノチレーションすることによつても得ることができる。



本発明の化合物の立体異性体は、再結晶またはカラムクロマトグラフィ等の常法により分離することにより得られる。

本発明の化合物とその薬学的に許容される賦付加塩は、単独で或いは医薬として許容される適当な補助剤と混せて使用することができる。その剤型は特に限定されることなく、公知の抗真菌剤と同様に慣用の方法により各種剤型、使用法で用いられる。たとえば経口の剤型としては錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、細粒剤、内用液剤、エリキシル剤、シロップ剤、また注射剤として用いられ、さらに外用の剤型としては外用液剤、散布剤、軟膏剤、クリーム剤、エアロゾル剤、陰用剤、眼軟膏、点眼剤として用いられる。

用いられる補助剤は当分野で常用されるものであり、一例を挙げると固形製剤に常用される製剤上許容される無毒性の担体或は賦形剤には、たとえばリン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ベントナイト、タルク、ゼラチン、乳糖、デンプンなどが含まれる。半固形製剤には、たとえばワセリン、植物油、ミツロウ、パラフィンなどが含まれる。液体制剤には、たとえば、水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチ

ルなどが含まれる。

本発明の化合物とその薬学的に許容される賦付加塩とは、人間を含む動物に経口の剤型もしくは注射剤として全身的に投与する場合、成人に対する1日投与量は $0.1 - 100 \text{ mg/Kg}$ が適当であると考えられ、経口の剤型で1日4回投与するならば、1回あたり補助剤中に $1.5 - 1500 \text{ mg}$ の活性化合物を含有することが適当である。また、注射剤とするならば、1日あたり $6 - 6000 \text{ mg}$ を投与することが適当である。また外用の剤型で局所に投与する場合、たとえばパラフィン、ワセリン等の補助剤中に約 $0.1 - 10\%$ の濃度で配合することが適当である。しかしながら上記の投与量は、平均的被投与者に対しての例であり、たとえば、対象者の体重、疾患によつてはこれらの投与量を適宜変更し、または逸脱することもありうる。

作 用

本発明の化合物とその薬学的に許容される賦付加塩とは、その高い抗真菌活性と動物に対する極

めて低い毒性とに基づいて、人間を含む動物における体内および皮膚粘膜における真菌感染の予防および治療に用いられる抗真菌物質である。たとえば、それらは局所もしくは全身的に投与することにより、ミクロスポルム(microsporum)、トリコフィトン(trichophyton)、エピデルモフィトン(epidermophyton)等の皮膚糸状菌によつて引き起こされる頭部白癬、体部白癬、毛癬、黄癬、水虫、股部白癬、爪白癬等の皮膚糸状菌症の治療に有用である。それらはまた、全身的に投与することにより、クリプトコックス(cryptococcus)によつて引き起こされるクリプトコックス症、アスペルギルス(aspergillus)によつて引き起こされるアスペルギルス症、スポロトリクス(sporothrix)によつて引き起こされるスポロトリクス症、およびフオンセカエア(fonsecaea)等によつて引き起こされるクロモプラスト菌症等の深在性真菌症の治療に用い得る。

実施例

以下に、本発明に拘わるキノリン誘導体である

抗真菌剤の抗真菌活性試験および毒性試験例を示す。

試験例1:インビトロ抗真菌活性

(1)糸状菌類

滅菌水に溶解した被検化合物と下記第1表の組成のサブロー・ブドウ糖寒天培地(2%)とを混合し、各濃度で被検化合物を含有するアガープレートを作成する。この各濃度のアガープレートに各種試験菌を接種し、27℃において5日間培養した後、肉眼的に試験菌の発育が阻止される最小の濃度を最小発育阻止濃度(MIC: mg/ml)として求めた。結果を第3表に示す。

第 1 表

(サブロー・ブドウ糖寒天培地(2%))

ブドウ糖	20 g
ペプトン	10 g
寒天	15 g
蒸留水	1000 ml

(2)酵母菌類

滅菌水に溶解した被検化合物と下記第2表のYMA寒天培地とを混合し、各濃度で被検化合物を含有

有するアガープレートを作成する。この各温度の
アガープレートに各種試験菌を接種し、27℃に
おいて5日間培養した後、肉眼的に試験菌の発育
が阻止される最小の温度を、最小発育阻止温度(
MIC:mg/ml)として求めた。結果を下記第3
表に示す。

第 2 表
Y M 寒天培地

酵母エキス	3 g
麦芽エキス	3 g
ペプトン	5 g
ブドウ糖	10 g
寒天	15 g
蒸留水	1000 ml

(以下余白)

第 3 表

試 験 菌	化合物 1	化合物 3	化合物 5	化合物 7	化合物 8	化合物 9
aspergillus nidulans21	0.39	0.39	0.39	25.0	50.0	>100.0
aspergillus flavus	0.39	0.78	0.78	25.0	100.0	>100.0
aspergillus niger IFM 40606	3.12	12.5	>100.0	>100.0	100.0	>100.0
aspergillus oryzae IFM 40607	0.78	1.56	3.12	50.0	>100.0	>100.0
aspergillus versicolor28	0.39	0.39	0.39	25.0	50.0	>100.0
aspergillus fumigatus4042	12.5	12.5	>100.0	>100.0	>100.0	>100.0
aspergillus fumigatus25	6.25	6.25	12.5	>100.0	>100.0	>100.0
penicillium expansum IFM 40619	1.56	12.5	>100.0	>100.0	>100.0	>100.0
microsporus gypseum IFM 40727	<0.05	0.20	0.20	3.12	25.0	25.0
microsporus canis IFM 40729	0.10	0.39	0.20	6.25	25.0	25.0
trichophyton rubrum IFM 40732	<0.05	0.20	0.20	3.12	25.0	50.0
trichophyton rubrum IFM 40733	0.10					
trichophyton mentagrophytes IFM 40734	<0.05	0.78	1.56	6.25	25.0	100.0
trichophyton mentagrophytes IFM 40735	<0.05					
trichophyton mentagrophytes IFM 40737	<0.05					
trichophyton mentagrophytes kaniyama	<0.05					
epidermophyton floccosum IFM 40749	<0.05				25.0	>100.0
fonsecaea pedrosa IFM 40756	0.20					
sporothrix schenckii IFM 40750	0.78					
sporothrix schenckii IFM 40751	1.56					
cryptococcus neoformans IFM 40037	>100.0	25.0	25.0	25.0	100.0	>100.0
cryptococcus neoformans IFM 40038	>100.0	50.0	25.0	25.0	25.0	>100.0

注. 各化合物は下記の実施例において示される。

- 化合物 1 : 実施例 1
- 化合物 3 : 実施例 2
- 化合物 5 : 実施例 3
- 化合物 7 : 実施例 4
- 化合物 8 : 実施例 4
- 化合物 9 : 実施例 5

第3表に示されるように、本発明に拘わる化合物は、アスペルギルス、ミクロスポルム、トリコフィトン、エピデアルモフィトン、フオンセカエ、スポロトリクス、クリプトコックス等に抗菌活性を示し、とりわけ第3表の化合物1および化合物3においては、被検糸状菌種の全てにおいて、 $1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下、また、大部分の被検糸状菌種において、 $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下のMIC値を示し、極めて高い抗菌活性を有することが示された。

試験例2：マウスにおける経口投与急性毒性試験

ICR系雄性マウス(5週齢)を16時間絶食後、被検化合物(化合物1)を、注射用蒸留水に20%濃度で溶解し、ゾンデにより経口投与し、7日後の各投与量における死亡数より、50%致死量(LD₅₀)をprobit法により算出し、下記の結果が得られた。

LD₅₀: 1519 mg/Kg

試験例3：変異原性試験

本発明化合物に関する具体的な記載はなく、本発明化合物についての優れた抗菌活性および極めて低い毒性についても、当然何ら記載はない。したがって、本発明が用いるキノリン誘導体は新規化合物と考えられ、提供する抗菌剤は、上記新規化合物を含む新規な抗菌剤である。

次に、本発明の化合物の製造法を、実施例を挙げて説明する。なお、各主成分のNMR測定値は下記第6表に示す。

実施例1

トランス-N-(6,6-ジメチル-ヘプト-2-エン-4-イニル)-N-メチル-5-アミノノタルキノリン(化合物1)およびシス-N-(6,6-ジメチル-ヘプト-2-エン-4-イニル)-N-メチル-5-アミノノタルキノリン(化合物2)

(1) トランス体(化合物1)の製法

5-メチルアミノノタルキノリン11.4g、トリエチルアミン7gをベンゼン200mlに溶解し、1-ブロモ-6,6-ジメチル-2-ヘプテン-

変異原性試験試薬キット・ウムラック(大塚アツセイ研究所製、商品名)を用い、変異原性を検討した。本試験は、デオキシリボ核酸(DNA)への損傷により誘発される一連の遺伝子群(SOS遺伝子)のうち、突然変異に直接関与しているumu遺伝子の発現を、 β -ガラクトシダーゼ活性を指標として測定する。化合物1について結果は下記のとおりであった。

DNA損傷作用 : (-)

評 価

本発明の化合物とその薬学的に許容される酸付加塩について、マウスにおける経口投与急性毒性試験および変異原性試験試薬キットによる変異原性試験を行った結果、毒性は極めて低いものと認められ、人間を含む動物に対する局所使用はもちろんのこと、全身的に使用可能であると考えられる。

なお、式Iで示される化合物は、前記のように公開特許公報昭56-32440号に示される一般式に含まれる化合物であるが、同明細書には

4-イン(シス/トランス混合物)13.3gを室温で滴下し、一夜撹拌する。不溶物を濾過で除き、濾液は、水、希アルカリ、次いで水で洗浄後、硫酸マグネシウムMgSO₄で脱水、減圧蒸餾する。

得られた残留油状物をヘキサン溶液より再結晶すると、白色のトランス体(化合物1)の結晶が得られた。(mp. 83-84℃)

(2) 塩酸塩の製法

上記トランス体(化合物1)の結晶を氷冷下、メタノール性塩酸に溶解することにより塩酸塩とし、減圧蒸餾後、メタノール-エーテル混合溶液より再結晶すると、塩酸塩の白色結晶(mp. 203-205℃)が得られた。

元素分析値は、化学式C₂₂H₂₈N₂として、下記第4表に示される。

第 4 表

	C	H	N
計算値(%)	65.75	7.17	7.67
実測値(%)	65.75	6.88	7.71

(3) シス体(化合物2)の製法

特開昭63-238060 (6)

次いで上記トランス体；トランス-N-(6,6-ジノチル-ヘプト-2-エン-4-イニル)-N-ノチル-5-アミノノチルキノリン(化合物1)の製造工程における再結晶母液を減圧濃縮して得られた残留油状物を、ベンゼンを展開溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィに付すと、まずトランス体が溶出した後、シス体(化合物2)が溶出してくる。シス体(化合物2)は油状物である。

実施例2

トランス-N-(6,6-ジノチル-ヘプト-2-エン-4-イニル)-N,8-ジノチル-5-アミノノチルキノリン(化合物3)、およびシス-N-(6,6-ジノチル-ヘプト-2-エン-4-イニル)-N,8-ジノチル-5-アミノノチルキノリン(化合物4)の製法

3-ノチル-5-ヒドロキシノチルキノリン5.2gを氷冷下、ノタノール性塩酸に溶解し、塩酸塩に変換した後、減圧下乾固し、次いで塩化チオニル30mlを加え3時間加熱還流する。次いで反

-4-イニル)-N-ノチル-8-クロル-5-アミノノチルキノリン(化合物6)の製法

上記実施例2と同様の方法にて、8-クロル-5-ヒドロキシノチルキノリンより合成した。その物性を下記第5表に示す。

第5表

化合物	性状	融点
トランス体 (化合物5)	白色結晶	mp. 88-90℃
シス体 (化合物6)	油状	

実施例4

トランス-N-(6,6-ジノチル-ヘプト-2-エン-4-イニル)-N-ノチル-8-ヒドロキシ-5-アミノノチルキノリン(化合物7)、およびシス-N-(6,6-ジノチル-ヘプト-2-エン-4-イニル)-N-ノチル-8-ヒドロキシ-5-アミノノチルキノリン(化合物8)

(1) トランス体(化合物7)の製法

オキシニ 5.0gを、25%塩酸 55mlとホルマリ

ン液を減圧下に乾固した後、ベンゼン100mlを加え、氷冷下1-ノチルアミノ-6,6-ジノチル-2-ヘプテン-4-イン(トランス体/シス体混合物)5gを加えた後、トリエチルアミン10gを滴下し、一夜室温で攪拌する。次いで析出物をろ過で除いた後、水、希アルカリ、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムMgSO₄で脱水後、減圧濃縮する。

得られた残留油状物について、ベンゼンを展開溶媒として、シリカゲルカラムクロマトグラフィを行なうと、トランス体(化合物3)が先に溶出し、続いてシス体(化合物4)が溶出する。トランス体はヘキサンから再結晶することにより、白色結晶(mp. 62.5-65.0℃)として得られた。シス体は油状物である。

実施例3

トランス-N-(6,6-ジノチル-ヘプト-2-エン-4-イニル)-N-ノチル-8-クロル-5-アミノノチルキノリン(化合物5)、およびシス-N-(6,6-ジノチル-ヘプト-2-エン

ン55mlとの混合液中に溶解し、室温で塩酸ガスを3時間吹き込み、次いで1時間放置後、析出結晶をろ取し、水洗後乾燥すると、5-クロロノチル-8-ヒドロキシキノリンの塩酸塩が黄色結晶として得られる。次いでこの結晶を上記実施例2と同様にして、1-ノチルアミノ-6,6-ジノチル-2-ヘプテン-4-イン(トランス体/シス体混合物)と反応させた後、反応生成物をヘキサンより再結晶すると、トランス体(化合物7)が白色結晶(mp. 76.5-77.5℃)として得られた。

(2) シス体(化合物8)の製法

次いで上記再結晶母液を減圧下に濃縮し、得られた油状物をベンゼンを展開溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィに付すと、先ずトランス体(化合物7)が溶出した後、シス体(化合物8)が溶出して来る。得られたシス体を少量のヘキサンより再結晶すると、白色結晶(mp. 64-65℃)として得られた。

実施例5

特開昭63-238060 (7)

トランス-N-(6,6-ジノチル-ヘプト-2-
-エン-4-イニル)-N-ノチル-8-ニトロ
-5-アミノノチルキノリン(化合物9)の製法

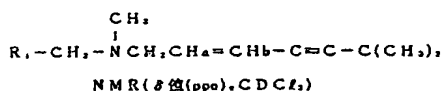
この化合物9は、5-クロロノチル-8-ニト
ロキノリンより、実施例2と同様にして合成する。
反応生成物をヘキサンより再結晶すると、トラン
ス体(化合物9)の黄色結晶(m.p. 90~92℃)が
得られた。

実施例6

トランス-N-(6,6-ジノチル-ヘプト-2-
-エン-4-イニル)-N-ノチル-8-アセト
キシ-5-アミノノチルキノリン(化合物10)

上記化合物7を1g取り、酢酸5mlと無水酢酸5
mlとの混合液中に溶解し、50℃で5時間加熱し
た後、反応液を氷水中に注ぎ、重炭酸ソーダで中
和した後、クロロホルムで抽出を行なう。抽出液
は水洗後、硫酸マグネシウムMgSO₄で脱水し、
減圧蒸餾する。得られた油状物をヘキサンより再
結晶すると、化合物10が白色結晶(m.p. 103~
104℃)として得られた。

第 6 表



化合物	R-CH ₂ -N	N-CH ₂	N-CH ₂ -C≡	H _a	H _b	C(CH ₃) ₂	R ₁
1	3.58(s)	2.16(s)	3.05(d, J=6.4Hz)	6.11(dt, J=16.4, 6.4Hz)	5.80(d, J=16.4Hz)	1.27(s, 9H)	7.1~9.0(m, 6H)
2	3.90(s)	2.22(s)	3.33(d, J=6.4Hz)	6.03(dt, J=11.4, 6.4Hz)	5.70(d, J=11.4Hz)	1.29(s, 9H)	7.3~9.0(m, 6H)
3	3.77(s)	2.12(s)	3.02(d, J=5.6Hz)	6.03(dt, J=15.8, 5.6Hz)	5.53(d, J=15.8Hz)	1.23(s, 9H)	7.2~7.5(m, 3H) 8.4~8.9(m, 2H) 2.77(s, CH ₃)
4	3.34(s)	2.15(s)	3.27(d, J=8.3Hz)	5.97(dt, J=11.2, 8.3Hz)	5.62(d, J=11.2Hz)	1.24(s, 9H)	7.1~7.5(m, 3H) 8.4~9.0(m, 2H) 2.77(s, CH ₃)
5	3.73(s)	2.15(s)	3.03(d, J=6.0Hz)	6.03(dt, J=15.2, 6.0Hz)	5.51(d, J=15.2Hz)	1.22(s, 9H)	7.2~7.7(m, 3H) 8.5~9.0(m, 2H)
6	3.32(s)	2.13(s)	3.30(d, J=6.4Hz)	5.92(dt, J=11.2, 6.4Hz)	5.58(d, J=11.2Hz)	1.25(s, 9H)	7.2~7.8(m, 3H) 8.5~9.1(m, 2H)
7	3.75(s)	2.17(s)	3.02(d, J=6.0Hz)	6.08(dt, J=16.0, 6.0Hz)	5.83(d, J=16.0Hz)	1.23(s, 9H)	6.9~7.5(m, 3H) 8.5~8.8(m, 2H) 0.95(br, s, OH)
8	3.73(s)	2.20(s)	3.28(d, J=6.4Hz)	5.97(dt, J=10.3, 6.4Hz)	5.58(d, J=10.3Hz)	1.27(s, 9H)	6.9~7.5(m, 3H) 8.5~8.8(m, 2H) 7.80(br, s, OH)
9	3.37(s)	2.20(s)	3.08(d, J=6.0Hz)	6.07(dt, J=16.0, 6.0Hz)	5.58(d, J=16.0Hz)	1.22(s, 9H)	7.4~8.0(m, 3H) 8.6~9.1(m, 2H)
10	3.80(s)	2.20(s)	3.07(d, J=6.0Hz)	6.10(dt, J=16.0, 6.0Hz)	5.60(d, J=16.0Hz)	1.27(s, 9H)	7.1~7.5(m, 3H) 8.5~9.0(m, 2H) 2.50(s, CH ₃)

注. 上記のNMRデータは、CDCl₃中の標準としてのTMSからのδ値(ppm単位)である。ピークの積算は以下の通りである。

s=一重線 d=二重線 m=多重線 br=広幅 dt=ダブル三重線







特開昭63-238060 (8)

なお、上記各化合物 1 ~ 10 の物性を、下記第 7 表に一覧として示す。

(以下余白)

第 7 表(化合物の物性一覧表)

式 CH_3
 $\text{R}_1 - \text{CH}_2\text{N} - \text{CH}_2\text{CH} = \text{CH} \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2$

化合物	R ₁	立体配置	物 性
1		トランス	白色結晶 mp83~84℃ 塩酸塩(白色結晶 mp203~205℃)
2		シス	油状
3		トランス	白色結晶 mp62.5~65.0℃
4		シス	油状
5		トランス	白色結晶 mp88~90℃
6		シス	油状
7		トランス	白色結晶 mp76.5~77.5℃
8		シス	白色結晶 mp64~65℃
9		トランス	黄色結晶 mp90~92℃
10		トランス	白色結晶 mp103~104℃